

Det är svårt att skilja sarkoidos från beryllios!

Beryllium (Be) är ett metalliskt grundämne som förekommer i olika mineraler, främst sk beryll och bertrandit. Dessa används för framställning av metallen, vilken beskrivs som hård, glänsande och mycket lätt. Merparten av Be används vid legeringar, t ex mellan Be och aluminium eller Be och koppar. Inom militär- och rymdteknikindustrier används metallen för framställning av exempelvis flygplansbromsar, antenner, raketpetsar, spiral fjädrar, strömbrytare m m.

På senare år har Be-innehållande legeringar dessutom använts för tillverkning av komponenter i olika elektronikprodukter som exempelvis datorer, och därmed har exponeringen för Be ökat. Uppskattningsvis 800 000 individer har exponerats för Be i USA [1]. Beryllium och dess föreningar är toxiska; Be är även klassat som ett karcinogent ämne. Gränsvärdet för exponering av Be är satt till 0,002 mg Be per m³ luft.

Exponering ger risk för sjukdom

Kraftig exponering för Be-haltiga ämnen kan leda till akut dermatit, konjunktivit, rinit och pneumonit. Dessa typer av akuta reaktioner efter Be-exponering ses numera mycket sällan tack vare de restriktioner som gäller för handhavandet av ämnet. Den kroniska varianten av sjukdomen beryllios, »chronic beryllium disease» (CBD), orsakas vanligen av inandning av Be-haltigt damm. Man räknar vanligen med att 1–5 procent av alla Be-exponerade individer utvecklar beryllios, men denna siffra kan stiga ända upp till 16 procent

Författare

JOHAN GRUNEWALD

docent, innehavare av en av Hjärt-Lungfonden finansierad forskartjänst

E-post: johan.grunewald@mtc.ki.se

ANDERS EKLUND

professor; båda vid institutionen för medicin, enheten för lungmedicin och allergologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

[1, 2]. Den stora variationen betingas av dels graden av exponering, dels individens genetiska bakgrund. Kraftig exponering leder till förhöjd risk att utveckla beryllios.

Svårigheten att ställa korrekt diagnos kan bero på den ibland mycket långa latenstiden från exponering till utveckling av sjukdom; denna är vanligen omkring tio år men kan sträcka sig upp till 40 år [1, 3]! Dessutom kan individer som exponerats för minimala Be-doser utveckla beryllios [4]. Det har t ex beskrivits hur familjemedlemmar till arbetare som kommit i kontakt med beryllium genom indirekt exponering via kläder utvecklat kronisk beryllios [5, 6].

Klinik

Kliniskt är kronisk beryllios mycket lik pulmonell sarkoidos, och kan vara omöjlig att skilja från denna sjukdom [1, 3]. Symtomen kommer vanligen smygande, ofta med initialt ansträngningsutlöst dyspné, hosta och eventuellt bröstsmärtor. Systemiska symtom som trötthet, viktminskning, feber, nattliga svettningar och artralgi kan också förekomma. Till skillnad från vad som är fallet vid sarkoidos brukar varken erythema nodosum eller iriter uppträda [1]. I status föreligger endast ospecifika fynd, som är desamma som vid andra interstitiella lungsjukdomar; t ex kan torra krepitationer ibland auskulteras bilateralt.

Även laboratoriemässigt är fynden ospecifika, med undantag för ett specifikt BeSO₄-proliferationstest (se nedan). Liksom vid sarkoidos är oftast blodstatus normalt, men det förekommer att s-Ca⁺⁺-nivåer och leverenzymmer är lätt förhöjda. Hos en del patienter finner man även förhöjda s-ACE-värden.

Karakteristiska fynd

Ett karakteristiskt fynd vid bronkoalveolärt lavage (BAL) är en ackumulering av sk T-hjälparceller (CD4-utryckande) i lungorna. Denna »T-cellsalveolit» leder till en förhöjd CD4/CD8-kvot i BAL-vätska. Vid histopatologisk undersökning finner man icke-nekrotiserande granulom (Figur 1); så småningom utvecklas fibros. Granulomen

Sammanfattat

- Exponering för berylliumhaltiga ämnen kan orsaka kronisk beryllios, en inflammatorisk sjukdom som kan vara svår att kliniskt skilja från sarkoidos.
- Beryllium (Be) används vid tillverkning av bl a flygplansbromsar, antenner, strömbrytare och datorer. I vissa områden i USA är exponering för Be ett betydande yrkesmiljörelaterat problem; i Europa har ännu endast ett fåtal fall beskrivits. Mellan 1 och 5 procent av alla Be-exponerade individer utvecklar beryllios.
- Ett relativt enkelt proliferationstest in vitro med celler från lungsköljvätska eller blod som stimuleras med BeSO₄ kan identifiera berylliospatienten.
- Två svenska fall beskrivs, som tidigare fått diagnosen sarkoidos, men som med stor sannolikhet har beryllios.
- Om diagnosen beryllios ställs bör exponeringen för beryllium snarast upphöra. Patienten bör följas noga, med tanke på den stora risken för fibrosutveckling.

finns vanligen i lungparenkymet men kan också förekomma i andra organ, bl a i lymfkörtlar, lever, njurar, spottkörtlar och hud. Såväl fynden vid BAL som den histologiska bilden är desamma som vid sarkoidos [7].

Beryllium kan också detekteras med olika metoder i biopsimaterial från patienter, men detta utförs i praktiken endast sällan eftersom ett negativt fynd inte utesluter beryllios; dessutom kan man finna beryllium i biopsier även från

friska individer eller hos individer med andra diagnoser.

Testning av lungfunktion visar ibland en sänkt diffusionskapacitet. Arbetsprov med blodgaser brukar vara ett känsligt test, som tidigt kan påvisa försämrad lungfunktion. Med tiden utvecklas en restriktiv lungfunktionsnedsättning, vilket avspeglas i motsvarande funktionstest (sänkt vital kapacitet, total lungkapacitet). Utfallet av konventionell lungröntgen varierar mycket: från en helt normal bild till det mer vanliga fyndet av diffusa bilaterala interstiella infiltrat med hiluslymfom (BHL). Hos cirka en tredjedel av patienterna finner man BHL enbart. Datortomografisk undersökning ökar känsligheten, och kan påvisa bl a septala förtjockningar och nodulära infiltrat.

Naturalförlopp

Naturalförloppet vid kronisk beryllios varierar, men majoriteten av obehandlade patienter upplever en långsam försämring av lungfunktionen. Cirka en tredjedel utvecklar så kraftig lungfibros att respiratorisk svikt inträder och patienten avlider.

Den viktigaste åtgärden vid konstaterad kronisk beryllios är i första hand att patienten undviker fortsatt exponering. I andra hand ges inflammationsdämpande medicinering med exempelvis kortikosteroider. Inga väl kontrollerade studier finns för utvärdering av långtidseffekter av denna terapi, men många patienter upplever en klar förbättring.

Hur ställs diagnosen kronisk beryllios?

Ett proliferationstest med celler från BAL-vätska eller blod som stimuleras med BeSO_4 kan enkelt avgöra om en individ är sensibiliserad mot Be eller ej,

FAKTARUTA 1

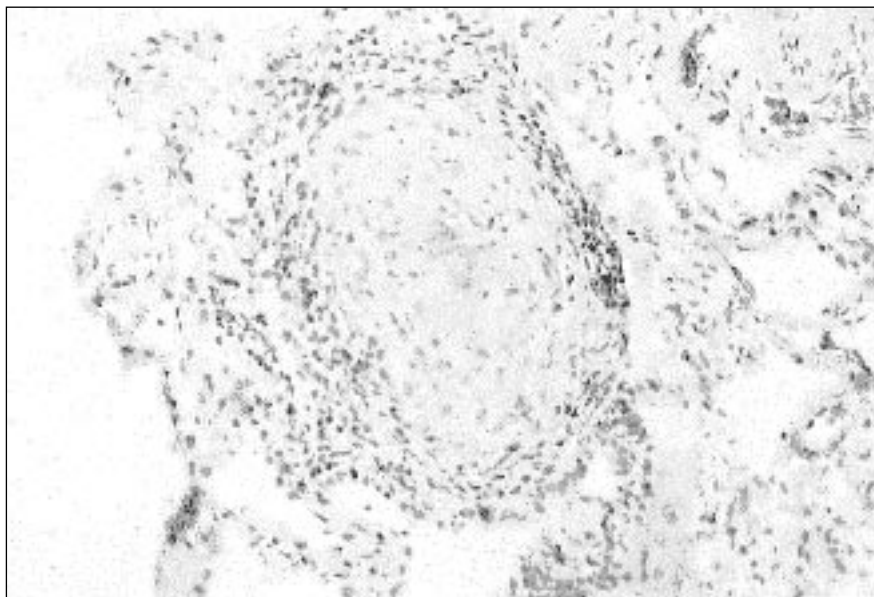
Hur ställs diagnosen beryllios?

Diagnostiska kriterier:

- Klinik förenlig med beryllios
- Anamnes med exponering för beryllium
- Positivt lymfocytproliferationstest
- PAD som visar granulomatös inflammation

Ytterligare fynd som stödjer diagnosen beryllios:

- Fynd av beryllium i biologiskt material
- T-cellsalveolit
- Förhöjd CD4-/CD8-kvot i bronkoalveolär sköljvätska
- Uttryck av HLA-DPB1*0201



Figur 1. Icke-nekrotiserande granulom från en patient med beryllios. Bilden har ställts till förfogande av doktor Lee Newman, Denver, USA.

dvs om individen reagerar immunologiskt och specifikt mot Be. Förr användes i första hand BAL-celler, men numera har stimulering av blodceller (lymfocyter) alltmer kommit att användas. Diagnosen beryllios ställs om individen är sensibiliserad, har en biopsimässigt påvisad granulomatös inflammation i lungorna (exempelvis genom transbronkiella lungbiopsier), om en typisk klinik föreligger samt om anamnesen talar för exponering för Be (Faktaruta 1). Det är oklart hur många av dem som är sensibiliserade som med tiden kommer att utveckla kronisk beryllios (Faktaruta 2).

Differentialdiagnostiskt måste man i första hand överväga sarkoidos, som kan uppvisa samma klinik och ge samma laboratoriefynd som beryllios, inklusive de fynd man gör vid bronkoskopi med biopsier och BAL. Sarkoidospatienterna har dock inte ett positivt BeSO_4 -proliferationstest. I litteraturen finns många fall beskrivna som initialt diagnostiserats som sarkoidos, men som efter Be-proliferationstest och noggrann penetration av anamnes fått diagnosen beryllios i stället [8].

I denna artikel redogör vi, för första gången i Sverige såvitt vi vet, för två patienter som ursprungligen fått diagnosen sarkoidos, men som vi i stället anser har kronisk beryllios. Bägge har uppvisat upprepade positiva proliferationsstest med förhöjd reaktivitet mot BeSO_4 , och bägge kan enligt noggrann anamnes sannolikt ha exponerats för Be.

Immunologi och patogenes

T-lymfocyter spelar en central roll för utvecklingen av beryllios. BAL-T-celler från berylliospatienter kan specifikt känna igen Be när detta presenteras

via HLA (human leucocyte antigen)-molekyler av korrekt typ [9]. Detta har lett till hypotesen att Be direkt binder till HLA-molekylen, såsom t ex guld anses kunna göra, och stimulerar T-celler att aktiveras, proliferera och producera cytokiner. Alternativt binder Be till ett protein eller en peptid och förändrar dessa till så kallade »neo-antigen», så att T-celler reagerar när de presenteras av HLA-molekylen, analogt med hur nickel anses kunna binda till och förändra peptider [7].

Aktivering av T-celler från lungorna från patienter med beryllios leder till produktion av de så kallade T_H1 -cytokinerna IL-2 och IFN- γ , av vilka den senare anses särskilt viktig för utvecklingen av granulom [10]. BAL-T-cellerna är dessutom oligoklonala, dvs de härstammar från ett begränsat antal »moderceller», och de uttrycker preferentiellt vissa T-cellsreceptor (TCR)-V-gensegment [11].

Experiment med Be-specifika T-cellskloner från patienter med beryllios har visat att HLA-DP-molekylen, inte

FAKTARUTA 2

Gruppering av individer som exponerats för beryllium

- Icke sensibiliserade (negativt proliferationstest)
- Sensibiliserade (positivt proliferationstest) men fortfarande symptomfria (en del kommer att utveckla sjukdom)
- Sensibiliserade och sjuka (har beryllios)

de mer vanligt förekommande HLA klass II-molekylerna HLA-DR eller HLA-DQ molekyler, är avgörande för stimulering av T-cellerna. Stimulering av T-celler äger endast rum om HLA-DP-molekylen har en negativt laddad aminosyra (glutaminsyra) vid position 69 på betakedjan i en region av HLA-molekylen som är viktig för interaktionen med antigenpeptiden [12].

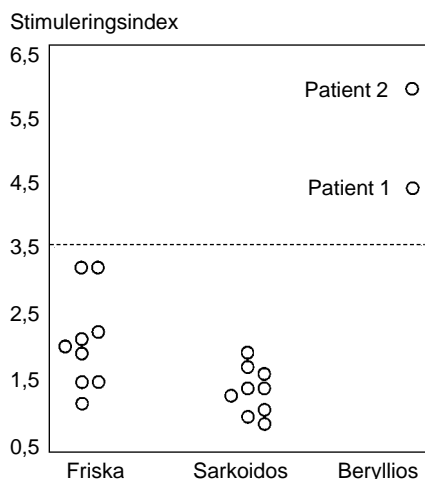
Glutaminsyra vid position 69 återfinns bland flera olika HLA-DP-varianter, främst HLA-DPB1*0201. Genom att använda denna som en genetisk markör har man funnit en mycket stark association till beryllios [13]. Så mycket som 80–97 procent av patienter med kronisk beryllios har rapporterats uttrycka glutaminsyra vid position 69 på HLA-DP-molekylens betakedja, jämfört med ca 30–45 procent hos friska berylliumexponerade kontroller [13–15]. HLA-DP Glu69 associerar också starkare till patienter med beryllios än till de individer som är sensibiliserade mot Be men som ej utvecklat sjukdom (se nedan) [7].

Nyligen har en av de mest ansedda forskargrupperna framkastat hypotesen att de mer ovanliga HLA-DP-varianterna associerade med Glu69, men som inte är HLA-DPB1*0201 (t ex HLA-DPB1*1701, *0901 och *1001), skulle kunna medföra ännu starkare risk för utveckling av beryllios [16]. Sarkoidos, däremot, anses inte vara associerad till HLA-DP Glu69 [17, 18].

Metoder för detektion av berylliumsensibilisering

Berylliumstimuleringstest har hög specificitet och sensitivitet, är reproducerbart och kan användas för screening. Ca 94 procent av patienter med beryllios, hos vilka man ställt diagnos med hänsyn till anamnes, positivt PAD samt stimuleringstest av BAL-T-celler, reagerar starkt även vid stimulering av blodceller med BeSO_4 [19]. Testet utförs in vitro med perifera mononukleära celler, som under tre till sju dygn stimuleras med BeSO_4 i olika koncentrationer (1–10–100 μM) i vanligt cellodlingsmedium (RPMI 1640).

Som mått på stimuleringen används tymidininkorporering, där man i slutet av stimuleringsförsöket tillsätter t ex 0,1 μCi av tritierat tymidin, vilket inkorporeras i prolifererande celler (T-lymfocyter). Cellerna tvättas, och graden av radioaktivitet, »counts per minute» (cpm), korrelerar till graden av stimulering. Stimuleringarna utförs i tripliket, och resultatet uttrycks som ett stimuleringsindex (SI), vilket är kvoten av cpm-värdet mellan celler som odlats med respektive utan BeSO_4 . Det finns inte någon universell gräns för normala SI-värden, eftersom dessa kan variera



Figur 2. Stimuleringsindex (SI) för blodlymfocyter från friska kontroller (n=9), patienter med sarkoidos (n=9) och patienter med beryllios (n=2). Gränsen för onormalt högt SI är indikerad och satt till 3,5. Det motsvarar medelvärdet + 2 × standardavvikelsen av SI i den friska kontrollgruppen.

något beroende på var testet utförs, men SI-värden >3,5 anses onormalt höga och indikerar att individen är sensibiliserad mot Be [20].

Faktorer som kan påverka Be-stimuleringstestet är pågående eller nyligen avslutad behandling med kortikosteroider, vilket kan leda till falskt negativa resultat, samt graden av exponering och tidsintervallet mellan upphörd exponering och stimuleringstestet. (Författarna kan ge ytterligare information om testet.)

Man har även använt epikutantest, och funnit en hög specificitet för patienter med beryllios. Om 1 procent BeSO_4 löst i vatten appliceras på huden och inspekteras efter fyra dygn finner man en positiv hudreaktion hos samtliga patienter med beryllios eller hos dem som tidigare befunnits sensibiliserade genom berylliumstimuleringstestet [21]. Biopsier cirka två till tre veckor senare har påvisat granulombildning lokalt kring applikationsstället.

Fallbeskrivningar

Fall 1. Patienten, som slutade röka 1971, är en tidigare väsentligen frisk 58-årig man. Han insjuknade hösten 1996 med andfäddhet, torrhosta, trötthet och artralgi, och remitterades till Karolinska sjukhuset 1997 för utredning. Vid lungröntgen fann man förstörade hiluskörtlar och parenkymfiltrat, på datortomografi noterades att granulomens utbredning inte var helt typiska för sarkoidos (ej längs kärl, bronker). Lungfunktion visade måttligt nedsatt diffusionskapacitet, laboratoriemässigt var blodstatus inklusive CRP, s-elektrolyter och elfores utan anmärkning.

S-ACE var normalt (30; referens 8–

32 kE/L), ASAT och ALAT lätt förhöjda (0,83 respektive 1,26; referens <0,80 $\mu\text{kat/L}$ för bägge).

Bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage sommaren 1997 visade en förhöjd cellkoncentration ($262 \times 10^6/\text{L}$; referens 50–150 $\times 10^6/\text{L}$ hos icke-rökare) med en väsentligen normal differentialbild (alveolära makrofager 89 procent, lymfocyter 6,4 procent, neutrofila granulocyter 4,2 procent).

CD4-/CD8-kvoten i BAL var förhöjd (4,5; referens <3,5); andelen T-cellsreceptor(TCR)-V α 2.3-uttryckande CD4-positiva T-celler i BAL-vätska var normal (5,4 procent). HLA-typning visade att patienten är HLA-DR17-positiv.

Patienten uppvisade således inte den typiska ansamlingen till lungorna av TCR-V α 2.3-uttryckande T-celler, som HLA-DR17-positiva sarkoidospatienter med aktiv lungsjukdom har [22].

Transtorakal lungbiopsi i september 1997 visade en granulomatös inflammation med jätteceller. I utlåtandet från patologen noterades en ovanligt kollagen fibros, där dubbelbrytande mikroskopiskt visade »silikaliknande» partiklar. Som diagnostiskt alternativ till sarkoidos föreslogs därför silikos eller beryllios.

Förnyad noggrann anamnes visade att patienten långt tidigare hade arbetat som svarvare under ett antal år, och därmed möjligen blivit exponerad för Be. Han behandlades hösten 1997 till hösten 1998 med kortikosteroider, vilket ledde till viss förbättring. Stimuleringstest av patientens blodlymfocyter våren 1998 (under pågående steroidterapi) visade en klart förhöjd reaktivitet mot BeSO_4 ; detta positiva test upprepades ett år senare i steroidfritt intervall (Figur 2).

Vid utökad HLA-typning har konstaterats att patienten har den med beryllios starkt associerade HLA-typen DPB1*0201. Hos denne patient stöder således symtom, röntgenbild, biopsifynd, BAL-data, HLA-typ, stimuleringstest och anamnes diagnosen beryllios.

Fall 2. Den andre patienten är en nu 55-årig man, ex-rökare med rökstopp 1982, tidigare väsentligen frisk, som arbetat som guldsmed sedan 1962. Han insjuknade redan hösten 1982 med en långdragen luftvägsinfektion. Vid lungröntgen uppdagades bilaterala hiluslymfom och nodulära lunginfiltrat. Under det följande året tillkom symtom i form av hosta och allmän trötthet.

Utredning visade väsentligen normalt blod- och elektrolytstatus, med lätt förhöjda leverenzym (ALAT 1,12 $\mu\text{kat/L}$) och lätt förhöjning av s-ACE (32,2–38,2 U/L). Initialt noterades nor-

mal diffusionskapacitet, men lätta restriktiva förändringar sågs. Bronkoskopi 1983 och 1984 med BAL visade kraftig lymfocytos (36,7–65,8 procent; referens 2–15 procent hos icke-rökare). I slemhinnebiopsier kunde man emellertid inte påvisa någon granulomatös inflammation. Kveims reaktion var dock positiv. Arbetsmiljön i guldsmedjan var dammig, och patienten exponerades för såväl olika gaser som kvarts-, guld- och järndamm. Han använde t ex ett speciellt slaglod som var inköpt i Tyskland.

Patienten uppmanades sanera sin arbetsmiljö, och behandlades i omgångar med kortikosteroider såväl peroralt som genom inhalation. Lungfunktionen försämrades sakta under 1980- och 1990-talen, och patienten har upplevt en tilltagande ansträngningsutlöst dyspné. Förnyad bronkoskopi 1994 med BAL visade dock väsentligen normal cellbild utan tecken på T-cellsalveolit (ingen lymfocytackumulering); biopsier var återigen negativa. Konventionell lungröntgen visade tilltagande fibrosutveckling.

Vid den senaste undersökningen (februari år 2000) noterades en påtaglig skrumpning av båda ovanloberna. Proliferationstest med BeSO₄ visade såväl i juni 1999 som i februari 2000 förhöjda SI-värden (Figur 2), dvs patienten är sensibiliserad mot Be. HLA-typning visar att patienten är HLA-DPB1*0201-positiv, dvs han har den med beryllios associerade HLA-typen.

Kronisk beryllios sannolik

Vi anser det mycket sannolikt att bägge ovanstående patienter har kronisk beryllios. Patient nr 1 uppfyller kriterierna för kronisk beryllios. Patient nr 2 har en mer typisk anamnes och sjukdomsbild, men har å andra sidan en granulomatös inflammation påvisad endast vid Kveims test. Att upprepade bronkslemhinnebiopsier är negativa är dock inte ovanligt, särskilt som provexcisionerna vid de första två tillfällena på patient nr 2 inte var särskilt tillfredsställande rent tekniskt. En transbronkiell eller öppen lungbiopsi skulle här kunna ge ett säkrare resultat. Den initiala diagnosen sarkoidos grundades på att Kveims test var positivt. Det kan det emellertid vara även vid andra granulomatösa sjukdomar än sarkoidos, bl a tuberkulos och Crohns sjukdom [23]. Man kan därför misstänka att även patienter med beryllios i högre grad än friska kontroller har positiva Kveims-reaktioner. Sådana fall finns också beskrivna tidigare [24].

I våra stimuleringsstest med BeSO₄ har vi som kontroller använt blodceller från såväl friska (n=9) som typiska sarkoidospatienter (n=9) (Figur 2). Man kan notera en tendens till en generellt

lägre reaktivitet hos sarkoidosgruppen, möjligen som ett resultat av den sänkta cellmedierade immunreaktivitet som tidigare beskrivits hos denna patientgrupp.

Konklusion

Vi menar att det finns ett antal patienter i Sverige, troligen även i övriga Norden, som lider av kronisk beryllios, men som felaktigt fått andra diagnoser, oftast sarkoidos. Hur många berylliospatienter som finns i Sverige idag är mycket svårt att uppskatta. Alla patienter med sarkoidos bör noggrant utfrågas om tidigare möjlig exponering för Be, även om denna har ägt rum så långt som 30–40 år tillbaka i tiden. Man skall ha beryllios i åtanke som en möjlig differentialdiagnos om inte insjuknandet är den för Löfgrens syndrom typiska, med bl a knölrös och/eller fotledsartriter.

I områden med hög incidens av sarkoidos föreslår vi att man särskilt noga tänker på möjlig exponering för Be i lokala industrier, om dessa använder Behaltiga ämnen i sin produktion. Vid misstanke om beryllios kan man genom ett blodprov och stimulering in vitro med BeSO₄ relativt enkelt konstatera om sensibilisering mot Be föreligger.

Konsekvenserna för den enskilde individen av en missad diagnos kan bli stora. En berylliospatient som felaktigt bedömts ha sarkoidos upphör sannolikt inte att exponeras för Be, och riskerar därmed att försämma sin prognos. Dessutom är prognosen på längre sikt klart sämre vid beryllios än vid sarkoidos, vilket motiverar mer aktiv monitorering och eventuellt behandling av berylliospatienter. Möjlighet till ersättning för arbetsskada kan också diskuteras. För samhället kan identifiering av berylliospatienter innebära aktualisering av gällande regler för handhavande av Behaltiga ämnen. Om man väljer att screena exponerad personal via HLA-typning för att identifiera individer som löper stor risk att utveckla beryllios väcks etiska frågor som skulle behöva diskuteras.

Referenser

3. Newman L. Beryllium disease and sarcoidosis: Clinical and laboratory links. *Sarcoidosis* 1995; 12: 7-19.
7. Saltini C, Amicosante M, Franchi A, Lombardi G, Richeldi L. Immunogenetic basis of environmental lung disease: lessons from the berylliosis model. *Eur Respir J* 1998; 12: 1463-75.
8. Newman L, Kreiss K. Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1212-4.
9. Saltini C, Winestock K, Kirby M, Pinkston P, Crystal R. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by

beryllium-specific helper T-cells. *N Engl J Med* 1989; 320: 1103-9.

11. Fontenot A, Falta M, Freed B, Newman L, Kotzin B. Identification of pathogenic T cells in patients with beryllium-induced lung disease. *J Immunol* 1999; 163: 1019-26.
13. Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993; 262: 242-4.
14. Newman L. To Be²⁺ or not to Be²⁺: immunogenetics and occupational exposure. *Science* 1993; 262: 197.
20. Mroz M, Kreiss K, Lezotte D, Campbell P, Newman L. Reexamination of the blood lymphocyte transformation test in the diagnosis of chronic beryllium disease. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 54-60.
21. Bobka C, Stewart L, Engelken G, Golitz L, Newman L. Comparison of in vivo and in vitro measures of beryllium sensitization. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 540-7.

Fullständig referenslista finns på:
www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm

Summary

Two cases of chronic beryllium disease in Sweden

Johan Grunewald, Anders Eklund

Läkartidningen 2000; 97: 5915-18.

Chronic beryllium disease (CBD), caused by exposure for beryllium (Be), is an inflammatory disease very similar to sarcoidosis. Materials containing Be are encountered in aerospace, nuclear weapons, electronic and computer industries. Two cases of probable CBD, initially diagnosed as sarcoidosis, are described. Both patients have a history of possible exposure to Be. CBD can be detected and diagnosed by using the Be proliferation test.

Correspondence: Johan Grunewald, Dept of Medicine, Lung Research Lab, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

E-mail: johan.grunewald@mtc.ki.se